

Leczenie ratujące chorych na raka z komórek Merkla

Patricia Tai¹, Avi Assouline², Kurian Joseph³,
Ji Dong Lian⁴, Claude Krzisch⁵, Edward Yu⁶

W piśmiennictwie jest niewiele doniesień na temat leczenia ratującego chorych na raka z komórek Merkla (MCC) pomimo, iż jest to najczęściej stawiane pytanie na temat tego nowotworu. Poniżej przedstawiono wyniki wieloośrodkowego badania obejmującego 145 chorych leczonych od stycznia 1987 r. do grudnia 1997 r., z czego u 72 doszło do nawrotu po leczeniu pierwotnym. U 22 chorych, którzy uprzednio nie byli poddawani chemioterapii, zastosowano ratującą chemioterapię. U większości uzyskano częściową lub całkowitą remisję. Omówiono możliwości chemioterapii drugiego i trzeciego rzutu. U 21 chorych uzyskano znakomitą odpowiedź na leczenie, a 7 spośród nich przeżyło od 64 do 130 miesięcy po nawrocie nowotworu.

Salvage treatments for Merkel cell carcinoma of skin

There is limited information in the literature regarding salvage treatment of MCC (Merkel cell carcinoma) yet this is one of the most commonly asked clinical questions for this malignancy. This multicentre study which we report gathered 145 cases recruited from January 1987 through December 1997, 72 of which progressed or recurred after the initial treatment. A total of 22 chemo-naïve patients had salvage chemotherapy. Most had partial or complete responses. The choices of second and third line chemotherapy were discussed. Twenty-one patients had excellent response to multi-modality salvage treatment without recurrence at the time of death. 7/21 became long-term survivors of 64-130 months after recurrence.

Słowa kluczowe: rak z komórek Merkla, chemioterapia, radioterapia

Key words: Merkel cell carcinoma, chemotherapy, radiotherapy

Wstęp

MCC jest rzadkim nowotworem skóry, występującym częściej u mężczyzn rasy białej, w podeszłym wieku, na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych. Obecnie uważa się, że zachorowanie na MCC może wiązać się z infekcją poliomawirusem Merkla. Wirus ten wydaje się być wszechobecny, udowodniono jego występowanie w kilku innych rodzajach nowotworów skóry, w zdrowej skórze ekspozowanej na promienie sło-

neczne oraz u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu [1]. Częstość zachorowań na MCC wzrosła w ostatnich latach znacznie bardziej niż na czerniaka skóry [2]. Ponad 1/3 chorych na MCC umiera, co oznacza, że śmiertelność jest dwa razy większa niż w przypadku czerniaka skóry. Niestety, ze względu na rzadkość występowania tego rodzaju nowotworu, dane na temat jego leczenia są skąpe. W piśmiennictwie dostępne są pojedyncze doniesienia z wiodących ośrodków referencyjnych, które jednak nie mogą być w prosty sposób przenieszone do ośrodków mniej wyspecjalizowanych. Zazwyczaj pierwotne leczenie lokoregionalne jest stosowane tylko we Francji i Kanadzie. Ze względu na średni wiek chorych stosunkowo rzadko omawiany jest drugi lub trzeci rzut paliatywnej chemioterapii. Piśmiennictwo na temat leczenia ratującego MCC jest ubogie, dlatego trudno odpowiedzieć na pytania, co należy zrobić w przypadku progresji w trakcie chemioterapii oraz jaka jest rola radioterapii w takim postępowaniu. MCC charakteryzuje się dużą skłonnością do nawrotów miejscowych. Chociaż nawrotom miejscowym często towarzyszą przerzuty odległe,

¹ Allan Blair Cancer Center
Regina, Canada

² Centre Clinique de la Porte de Saint Cloud
Boulogne, France

³ Cross Cancer Institute
University of Alberta, Canada

⁴ Windsor Cancer Center
Ontario, Canada

⁵ Centre hospitalier Universitaire d' Amiens
France

⁶ University of Western Ontario
London, Canada

część chorych z nawrotem lokoregionalnym może być skutecznie leczona w sposób skojarzony [3]. Potencjalną rolę leczenia skojarzonego przedstawiono w badaniu na grupie 46 chorych z nawrotem MCC [4]. Średnie przeżycie było dłuższe u chorych leczonych w sposób skojarzony (chemioterapia, radioterapia i/lub leczenie chirurgiczne) niż tylko jedną metodą (37 mies. vs 28 mies.).

Nasze stosunkowo duże badanie wieloośrodkowe obejmujące 145 chorych na MCC, w tym 68 z nawrotem choroby, może być pomocne dla klinicystów i wskazać kierunki przyszłych badań.

Metody

Zgodnie z wytycznymi komisji etycznej odszukano wszystkie przypadki MCC odnotowane w rejestrach nowotworowych pięciu ośrodków biorących udział w projekcie (Amiens we Francji, Regina i Saskatoon w prowincji Saskatchewan, Londyn i Windsor w prowincji Ontario) od stycznia 1987 r. do grudnia 2007 r. Następnie zgromadzone dane opracowano pod kątem wieku, stopnia zaawansowania klinicznego i patologicznego, lokalizacji nowotworu, rodzaju zabiegu operacyjnego, doszczętności mikroskopowej zabiegu operacyjnego, leczenia systemowego, dawki i obszaru napromieniania, innych nowotworów i chorób współistniejących, nawrotów i sposobów ich leczenia, dat i przyczyn zgonu lub ostatniego badania kontrolnego oraz aktualnego zaawansowania nowotworu u chorych żyjących.

Do oceny stopnia zaawansowania klinicznego wykorzystano system z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center opublikowany w latach 1999 [5] i 2005 [6]: I – guz <2 cm, II – guz >2 cm, III – zajęcie węzłów chłonnych, IV – przerzuty odległe. Wybór metody leczenia zależał od stanu ogólnego chorego, związanych z nowotworem czynników ryzyka, doświadczenia onkologa prowadzącego oraz preferencji chorego.

Analiza statystyczna

Przeżycie całkowite (OS) określono jako czas od postawienia rozpoznania do zgonu, bez względu na jego przyczynę lub do ostatniego badania kontrolnego.

Wyniki

W oparciu o dokumentację medyczną zgromadzono dane na temat 145 chorych: 29 z Amiens, 35 z Regina, 17 z Saskatoon, 40 z Londynu oraz 24 z Windsoru. Średni czas obserwacji wynosił 21,5 miesiąca (zakres 0,5-169,1). Dwoch chorych miało nowotwór zaawansowany miejscowo, ale bez określenia jego wielkości, 80 chorych w I stopniu zaawansowania, 33 w II stopniu, 21 w III stopniu oraz 9 w IV stopniu. U 82 chorych nowotwór zlokalizowany był na głowie i szyi, 42 na kończynach, 14 na tułowiu, 1 na kroczu. W 6 przypadkach pierwotna lokalizacja była nieznana, a pierwszym objawem było zajęcie węzłów chłonnych.

Leczenie chirurgiczne obejmowało: miejscowe wycięcie zmiany (w jednym przypadku wykonano dodatkowo biopsję węzła wartowniczego) – 57 chorych, szerokie miejscowe wycięcie zmiany (w tym u 2 chorych wykonano biopsję węzła wartowniczego, a u 16 usunięto węzły chłonne) – 78 chorych, wycięcie jedynie węzłów chłonnych – 2 chorych, niesprecyzowany zabieg operacyjny – 1 chory. U 7 chorych nie stosowano leczenia operacyjne-

Tab. I. Szczegóły radioterapii w grupie 145 chorych

bez radioterapii	86
tylko guz pierwotny	25
guz pierwotny	28
tylko węzły chłonne	5
węzły chłonne i przerzuty	1

go. W Tabeli I przedstawiono szczegóły leczenia napromienianiem.

U 72 spośród 145 chorych stwierdzono progresję lub nawrót nowotworu po leczeniu pierwotnym. Mediana czasu do nawrotu wynosiła 6 miesięcy (zakres 0,5-52,6 miesiąca). Większość nawrotów miała miejsce w ciągu 2 lat, a tylko u 7/72 chorych (9,7%) doszło do nawrotu po tym okresie.

W 16 przypadkach stwierdzono jedynie wznowę miejscową, w 31 tylko wznowę w regionalnych węzłach chłonnych, w 12 tylko przerzuty odległe, w 7 wznowę miejscową i węzłową, w 3 wznowę miejscową i przerzuty odległe, w 2 wznowę węzłową i przerzuty odległe, w 1 wznowę miejscową i węzłową oraz przerzuty odległe. Podsumowując u 27/72 chorych (37,5%) doszło do wznowy miejscowej, u 41/72 (56,9%) wznowy węzłowej, a u 18 (25%) wystąpiły przerzuty odległe jako skutek ich pierwszego wystąpienia. U 18 spośród 72 (25%) chorych nie zastosowano żadnego leczenia ratującego ze względu na zły stan ogólny lub brak zgody na proponowane leczenie.

Tylko 8 chorych spośród całej grupy otrzymało uzupełniającą chemioterapię. Z pozostałych 137 chorych 22 otrzymało ratującą chemioterapię; 4 chorych z przerzutami odległymi, 2 ze wznową węzłową oraz 16 ze wznową miejscową (Tab. IIa). Szczegółowo przedstawiono odpowiedzi na różne chemioterapeutyki stosowane w kolejnych rzutach ratującej chemioterapii.

W ratującej chemioterapii chorych na MCC powszechnie stosowane są schematy podobne jak w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca, gdyż obydwa należą do grupy nowotworów neuroendokrynnych. Do najczęściej stosowanych należą: „CAV” (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna), „CEV” (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna) oraz „EP” (etopozyd, cisplatyna) w skojarzeniu z radioterapią lub samodzielnie. Zaobserwowaliśmy, że w przypadku niepowodzenia leczenia schematami „CAV” lub „CEV” można zastosować schemat „EP” lub odwrotnie (Tab. IIb).

U 21 chorych uzyskano znakomitą odpowiedź na leczenie skojarzone, a 7 spośród nich przeżyło od 64 do 130 miesięcy po nawrocie nowotworu. W Tabeli III przedstawiono szczegóły leczenia 12 szczególnie interesujących chorych.

Dyskusja

Kluczowe wnioski naszego badania potwierdzają dane z piśmiennictwa: (a) mediana czasu do pierwszego nawrotu wynosi 6 miesięcy (zakres: 0,5-52,6). U większo-

Tab. IIa. Charakterystyka chorych, którzy otrzymali chemioterapię

Nr pacjenta	Stan początkowy	Zaawansowanie kliniczne	Stan sprawności	Wiek	Płeć	Lokalizacja	Operacja	Marginesy	Marginesy dodatnie	RT	Odpowiedź na RT
5	4	4	4	71	M	nieznana	bez			bez	
24	0	1	2	71	K	kończyna dolna	WLE+SNB	3	nie	uzupełniająca	RT wstrzymana ze względu na nawrót
56	5	1	1	81	K	ucho	WLE	1	nie	bez	
58	5	1	1	68	M	ucho	LE	0	Y	bez	
61	5	1	1	73	M	szyja	LE	999	nie	bez	
64	6	1	1	69	K	tułów	LE	999	nie	bez	
65	3	1	1	84	M	skroń	LE	1,8	nie	bez	
67	1	1	1	76	M	głowa	LE	999	nie	bez	
69	1	1	1	70	K	policzek	WLE	0,3	nie	bez	
73	5	1	1	84	M	głowa	LE	0,1	nie	bez	
76	5	1	1	75	M	twarz	LE	1	nie	bez	
77	5	1	1	68	M	ucho	LE	0,3	nie	bez	
78	3	2	2	80	K	noga	WLE	1	nie	bez	
79	6	2	2	55	K	ramię	WLE	1,8	nie	bez	
82	0	1	2	64	M	przedramię	LE	1	nie	uzupełniająca	nie dotyczy
84	2	3	3	82	K	węzeł nadobojczykowy i skóra	bez	0	nie	bez	
87	3	4	4	68	M	przedramię	bez	0	nie	paliatywna	PR
88	2	4	4	60	M	pośladek	bez	0	nie	węzły pachwinowe	PR
90	2	3	3	78	M	wargę dolną	LE	1	nie	bez	
91	1	1	1	88	K	kostka	bez	999	nie	uzupełniająca	nie dotyczy
107	0	1	1	58	M	okolica zauszna	WLE	0,8	nie	uzupełniająca	nie dotyczy
134	0	1	1	64	K	powieka górna	LE	999	nie	uzupełniająca	nie dotyczy

Stan początkowy: 0 – nowe zachorowanie tylko z pierwotnym zajęciem skóry, 1 – wznowa miejscowa, 2 – zajęcie węzłów i skóry, 3 – wznowa miejscowa i węzła, 4 – przerzuty odległe, 5 – wznowa węzłowa, 6 – nawrót w postaci przerzutów odległych, 999 – nieznany, LE (*local excision*) – miejscowe wycięcie zmiany, PR – remisja częściowa, SNB (*sentinel node biopsy*) – biopsja węzła wartowniczego, WLE (*wide local excision*) – szerokie miejscowe wycięcie zmiany

Tab. IIb. Schematy i wyniki ratującej chemioterapii (cd. Tabeli IIa)

Nr pacjenta	Wznowa/przerzuty	I rzut	Odpowiedź	II rzut	Odpowiedź	III rzut	Odpowiedź	IV rzut	Odpowiedź	Punkt końcowy	OS (mies.)
5	przerzuty	EP	NR							2	6,6
24	przerzuty w trakcie radioterapii			EJ/CAV	NR					2	21,5
56	miejscowa			CAV/EP	CR					3	133,1
58	miejscowa			EP	PR					2	13,0
61	miejscowa					CAV	nie dotyczy			2	32,0
64	miejscowa			CAV/E-tamoksyfen	NR					2	28,0
65	miejscowa			CAV/EP	NR					4	48,0
67	miejscowa			CEP	NR					4	73,0
69	miejscowa							CAV	PR	2	14,0
73	miejscowa			CAV	CR					4	29,0
76	miejscowa			CAV/EP	nie dotyczy					4	19,0
77	miejscowa			EP	NR	CEV	PR			2	15,0
78	miejscowa			EP	CR z radioterapią					4	120,6
79	miejscowa					CAV/EP	CR			4	130,8
82	miejscowa			EP	nieznana					2	60,0
84	węzłowa	EJ	CR							4	4,0
87	przerzuty	EJ	PR							2	35,0
88	przerzuty	EJ	PR							2	7,0
90	węzłowa	EJ	PR							4	32,6
91	miejscowa	EP	CR			J + irinotecan	PR			2	30,9
107	miejscowa			EP	PR	CAV	CR	EP	NR	2	49,0
134	miejscowa			EJ	CR z radioterapią					3	24,0

Punkt końcowy: 2 – zgon z powodu nowotworu, 3 – żyje bez objawów nowotworu, 4 – zgon z powodu innej choroby, bez objawów nowotworu;

A – adriamycyna, C – cyklofosfamid, CR – całkowita remisja, E – etopozyd, J – karboplatyna,

OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite, P – cisplatyna, PR – remisja częściowa, V – winkrystyna, NR – brak odpowiedzi

Tab. III. Charakterystyka chorych z nawrotem choroby, u których uzyskano całkowitą remisję po leczeniu ratującym

Nawrót	Nr pacjenta	Leczenie początkowe	Leczenie ratujące	Punkt końcowy	OS (mies.)
miejskowy	67	76/M, głowa, stopień zaawansowania I: LE, margines (-)	Nawrót po 9 mies. CEP x 6→46 Gy/23 f(g)	4	73,0
	105	82/K, noga, stopień zaawansowania I; 0,7 cm: LE, margines 1, 56 Gy/28 f(p)	Nawrót po 10 mies., WLE, margines 1,1 cm	4	66,0
węzłowy	4	59/K, kończyna górna, stopień zaawansowania I; 3,5 cm, WLE, margines 1 cm	Nawrót po 8 mies., LND+52,5 Gy/20 f(w)	3	120,5
	47	64/M, przedramię, stopień zaawansowania I, 3,5 cm, WLE 1 cm, margines (+), 60 Gy/30 f(N)	Nawrót po 47 mies., LND+50 Gy/25 f(g+w)	5	60,0
	56	81/K, ucho, stopień zaawansowania I, 2 cm, WLE, margines 1 cm	Nawrót po 3 mies., CAV/EPx2+50 Gy/20 f(g+w)	3	133,1
	73	84/M, głowa, stopień zaawansowania I; 1,5 cm, LE, margines 0,1 cm	Nawrót po 4 mies., CAV x 3	4	29,0
	76	75/M, twarz, stopień zaawansowania I, 2 cm, LE, margines 0,1 cm	Nawrót po 6 mies., LND, margines (+), CAV/EPx3+60 Gy/30 f(g+w)	4	19,0
	79	55/K, ramię, stopień zaawansowania I, 3 cm, WLE, margines 1,8 cm	Nawrót po 29,5 mies., LND, margines (-), 50 Gy/20 f(N), 30 mies. później nawrót w śródpiersiu i węzłach jamy brzusznej, CAV/EP x3	4	130,8
	9	94/M, ucho, stopień zaawansowania II; 5,7 cm, WLE, marginesy (-)	Nawrót po 1 mies., 60 Gy/30 f(g+w)	4	5,0
123	73/M, policzek, stopień zaawansowania I; 1,5 cm, LE, margines wąski	Nawrót po 2 mies., WLE+LND, margines (+), 50 Gy/25 f(g)	3	93,0	
miejskowy i węzłowy	6	84/M, skroń, stopień zaawansowania I; 2,1 cm, LE, margines 1,8 cm	Nawrót po 4 mies., CAV/EP x1, brak odpowiedzi, 3 mies. później, 24 Gy/3 f tygodniowo (g+w)	4	48,0
	7	80/K, noga, stopień zaawansowania I; 2,5 cm, WLE, margines 1 cm	Nawrót po 2 mies., EPx6, całkowita remisja, 60 Gy/25 f(g+w)	4	120,6

A – adriamycyna, C – cyklofosamid, E – etopozyd, V – winkrystyna, P – cisplatyna; Punkt końcowy: 3 – żyje bez objawów nowotworu, 4 – zgon z powodu innej choroby, bez objawów nowotworu, 5 – zgon z nieznaną przyczyną, bez objawów nowotworu; LE (*local excision*) – miejscowe wycięcie zmiany, LND (*lymph node dissection*) – wycięcie węzłów chłonnych, OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite, (g) – guz pierwotny, (w) – węzły chłonne, WLE (*wide local excision*) – szerokie miejscowe wycięcie zmiany

ści chorych nawrót nastąpił w przeciągu 2 lat i tylko u 7 ten czas był dłuższy. Stąd wniosek, że badania kontrolne w czasie pierwszych dwóch lat powinny być częstsze, (b) w przypadku niepowodzenia leczenia schematem „EP” można zastosować schematy „CAV” lub „CEV” i odwrotnie, (c) leczenie skojarzone daje lepsze wyniki.

Radioterapia może być skuteczna w leczeniu MCC, ale zalecane są wyższe dawki promieniowania [7]. W guzach nieoperacyjnych lub w przypadku operacji makroskopowo niedoszczętnych, według wytycznych NCCN, zalecana dawka promieniowania wynosi 60-66 Gy w 30-33 frakcjach [8]. U chorych poddanych samodzielnej radioterapii często dochodzi do powstania przerzutów odległych. Jak można zaobserwować na przykładzie przedstawionych w Tabelach II i III przypadków 56, 65, 67 i 78, radioterapia powinna być kojarzona z chemioterapią u chorych w stanie ogólnym umożliwiającym takie leczenie. Jeśli zastosowanie chemioterapii nie jest możliwe (przypadki 4, 47, 98, 105 i 123), wtedy zalecane jest leczenie operacyjne samodzielne lub skojarzone z radioterapią.

Słabą stroną przedstawionego badania jest jego retrospektywny charakter oraz suboptymalne pierwotne leczenie operacyjne, prowadzone w szpitalach miejscowych. W większości przypadków margines był mniejszy lub równy 1 cm (Tab. IIa). Mocną stroną jest natomiast stosunkowo duża grupa chorych oraz wielość badań. Wyniki leczenia skojarzonego mogą być przeszacowane ze względu na fakt, iż do takiego leczenia kwalifikowani byli tylko chorzy w lepszym stanie ogólnym.

Większość doniesień na temat chemioterapii MCC dotyczy leków starszej generacji. Stąd wcześniej formułowane wnioski na tematy skuteczności chemioterapii, zarówno jako leczenia pierwotnego, uzupełniającego lub ratującego, powinny zostać zweryfikowane w odniesieniu do leków nowej generacji, w tym terapii celowanych (np. Docetaxel i Cetuximab).

Brunner i wsp. na 32 próbkach od 29 chorych na MCC określili ekspresję czynników molekularnych: c-kit, Mcl-1, Bmi-1, WEGF-A, WEGF-C, VEGF-R2, PDGF-alpha, PDGF-beta, EGFR, Her-2/neu), które mogą być potencjalnymi celami terapii ukierunkowanych

molekularnie [9]. Próbkę zawierającą c-kit zostały przebadane pod kątem mutacji w egzonach 9 i 11. Odsetki ekspresji badanych czynników u chorych na MCC były następujące: c-kit (7%), Mcl-1 (88%), Bmi-1 (78%), VEGF-A (91%), VEGF-C (75%), VEGF-R2 (88%), PDGF-alpha (72%) and PDGF-beta (13%). W żadnej próbce nie stwierdzono ekspresji EGFR ani Her-2/Neu. Nie wykazano również żadnych mutacji w c-kit. VEGF-A, VEGF-C, VEGF-R2, PDGFs i c-kit stanowią już cel dla nowej generacji związków cytotoksycznych w leczeniu niektórych typów nowotworów, dlatego są również interesującą opcją leczenia MCC. Wysoka ekspresja Bmi-1 i Mcl-1 stanowi zachętę do dalszych badań nad zastosowaniem w terapii antysensownych oligonukleotydów.

W celu uniknięcia nadmiernej toksyczności oraz dla oceny potencjalnych korzyści klinicznych, przydatne do podjęcia decyzji o optymalnym sposobie leczenia może być zastosowanie testów predykcyjnych, oceniających indywidualną chemiowrażliwość [10]. Do chwili obecnej możliwości wyboru ratującej chemioterapii drobnokomórkowego raka płuca są ograniczone. Zachęcamy wszystkich zajmujących się MCC do badania nowych leków, które wydają się być skuteczne w drobnokomórkowym raku płuca.

Podziękowania

Autorzy dziękują wszystkim klinicytom, którzy zajmowali się chorymi na MCC, leczonymi w wyżej wymienionych ośrodkach onkologicznych.

Professor Patricia Tai
University of Saskatchewan
Allan Blair Cancer Center
4101 Dewdney Avenue
Regina, SK S4T 7T1
Canada
E-mail: ptai2@yahoo.com

Piśmiennictwo

1. Bagot M. What's new in oncodermatology? *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136 Suppl 7: S436-44.
2. Krejci K, Zadrazil J, Tichý T i wsp. Merkel cell skin carcinoma. *Klin Onkol* 2010; 23: 210-7.
3. Tai THP. Merkel cell carcinoma of the skin. W: *UpToDate*, Rose BD (ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
4. Eng TY, Naguib M, Fuller CD i wsp. Treatment of recurrent Merkel cell carcinoma: an analysis of 46 cases. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 576-83.
5. Allen PJ, Zuo-Feng Zhang, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg* 1999; 229: 97-105.
6. Allen PJ i wsp. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2300-9.
7. Veness M, Foote M, Gebbski V i wsp. The role of radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 703-9.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. www.nccn.org.
9. Brunner M, Thurnher D, Pammer J i wsp. Expression of VEGF-A/C, VEGF-R2, PDGF-alpha/beta, c-kit, EGFR, Her-2/Neu, Mcl-1 and Bmi-1 in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol* 2008; 21: 876-84.
10. Gessner K, Wichmann G, Boehm A i wsp. Therapeutic options for treatment of Merkel cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 27 August 2011 [Epub ahead of print].

Przyjęto do druku: 16 marca 2011 r.